グラム陰性菌や真菌の関与が示唆された加湿器肺の１例

妹川史朗[1)]，西本幸司[1)]，鈴木清一郎[1)]，上原正裕[1)]，池田政輝[1)]，匂坂伸也[1)]，佐藤　潤[1)]，内山　啓[1)]，安田和雅[1)]，中村祐太郎[2)]，須田隆文[2)]，千田金吾[2)]

【要旨】

症例は58歳，女性．約２週間持続する発熱，咳嗽，労作時呼吸困難を主訴に当科を受診した．胸部CT上両側肺野にすりガラス状陰影と浸潤影を認め，間質性肺炎が疑われた．軽度の炎症所見と低酸素血症がみられ，BAL（右B5a）ではリンパ球分画21.0％と軽度上昇していた．VATSの組織で胞隔炎と気腔内器質化の所見を認め，入院後自然軽快傾向を示した．加湿器を使用した誘発試験で自覚症状，炎症所見の悪化，血ガス所見，呼吸機能の悪化を認め，加湿器肺と診断した．加湿器の水に対するリンパ球幼弱化試験は陽性であった．沈降抗体は*Candida albicans*が陽性，加湿器の水のβ-Dグルカンが上昇していた．また，加湿器の水でグラム陰性菌が培養され，エンドトキシンも検出（72.5 pg/mL）されたことから，真菌やグラム陰性菌が本症の発症に関与していたことが示唆された．

［日サ会誌　2011; 31: 41-46］

キーワード：加湿器肺，グラム陰性菌，エンドトキシン，外科的肺生検，過敏性肺臓炎

A Case of Humidifier Lung: Possible Contribution of Gram-negative Bacteria and Fungi.

Shiro Imokawa[1)], Koji Nishimoto[1)], Seiichiro Suzuki[1)], Masahiro Uehara[1)], Masaki Ikeda[1)], Shinya Sagisaka[1)], Jun Sato[1)], Hiroshi Uchiyama[1)], Kazumasa Yasuda[1)], Yutaro Nakamura[2)], Takafumi Suda[2)], Kingo Chida[2)]

Keywords: humidifier lung, gram-negative bacteria, endotoxin, surgical lung biopsy, hypersensitivity pneumonitis

はじめに

家庭用加湿器の使用増加に伴い加湿器肺の発症が問題となってきている．加湿器肺は過敏性肺臓炎に分類され，報告されている原因抗原はさまざま[1-11)]であるが，確定しているものは少ない．今回，加湿器肺の原因としてグラム陰性菌や真菌の関与が示唆された症例を経験したので報告する．

症例提示

●**症例**：58歳，女性，主婦

●**主訴**：発熱，咳嗽，労作時呼吸困難

●**職業歴**：事務的な作業に従事

●**粉塵吸入歴**：なし

●**喫煙歴**：なし

●**飲酒歴**：なし

●**ペット飼育歴**：なし

●**家屋**：築後35年の木造住宅を改装し，約７ヵ月前の８月から入居．通気は良好．羽毛ふとんを使用．

●**現病歴**：数年前より居間で加湿器を使用していたが，約３ヵ月前の12月に新たに加湿器（超音波＋加

１）磐田市立総合病院　呼吸器内科
２）浜松医科大学　呼吸器内科

著者連絡先：妹川史朗（いもかわ　しろう）
〒438-8550 静岡県磐田市大久保512-3
磐田市立総合病院　呼吸器内科
E-mail：fmrcw925@ybb.ne.jp

１）Department of Respiratory Medicine, Iwata City Hospital
２）Department of Respiratory Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

熱式のハイブリッド型）を購入し，寝室で使用を開始した．加湿器の水は浄水器からの水をつぎたしながら使用していた．約１カ月前の２月より咳嗽が出現したため近医を受診．内服薬の処方を受けて症状は一時軽快した．約２週間前より38℃以上の発熱と咳嗽が出現し，気管支炎の診断でレボフロキサシンの投与を受けたが改善せず，労作時呼吸困難も出現したため胸部Ｘ線の撮影を受けた．その結果，両側肺野にすりガラス状陰影，浸潤影を認めたため精査治療目的で当院へ紹介入院となった．

●入院時現症：体温37.2℃，血圧110/60 mmHg，脈拍88回/分，整，呼吸数24回/分，貧血，黄疸，チアノーゼ，浮腫を認めず，表在リンパ節も触知しなかった．胸部所見では心音純で心雑音はなく，肺野の聴診ではラ音等聴取しなかった．腹部，神経学的にも異常所見は認めず皮膚所見も異常はみられなかった．

●入院時検査成績：血液検査ではWBC 9,500 /μL，CRP 2.5 mg/dLと炎症所見は軽度亢進し，KL-6 611 U/mL，SP-D 373 ng/mLと軽度上昇していたが生化学検査では異常を認めず，自己抗体も測定した範囲内では有意な所見はみられなかった．動脈血ガス分析ではPaO_2 69.0 Torrと軽度の低酸素血症がみられ，呼吸機能検査では%VC 70.9%，%DLco 65.2%と軽度の拘束性障害，拡散能の低下を認めた（Table 1）．入院時の胸部X線（Figure 1）では両側の上中肺野に強いすりガラス状陰影，浸潤影がみられ，胸部CT（Figure 2）では両側上葉に斑状のすりガラス状陰影，浸潤影，また右中葉，両側下葉にもごく軽度のすりガラス状陰影を認めた．蜂巣肺や牽引性気管支拡張所見等はみられなかった．

●入院後経過：胸部画像所見から間質性肺疾患が疑われ，第２病日に気管支鏡検査を施行した．右B5aより気管支肺胞洗浄（BAL）を行なったところリンパ球分画21.0%と軽度増加していた．BAL液の培養では一般細菌，抗酸菌，真菌は検出されなかった．また，TBLB（右B3a）では特異的な所見はみられなかった．診断の確定のため外科的肺生検を行う方針とした．入院後，微熱が持続していたが，全体的には解熱傾向であった．しかし，外科的肺生検の前に一時外泊した際38℃以上の発熱と咳嗽の悪化を認めた．胸部X線では陰影の悪化はみられなかったが，採血検査で炎症所見の軽度悪化を認めた．帰院後セフェピム２g/dayの投与で経過をみたところ，比較的速やかに解熱し，炎症所見も改善傾向を示した．外科的肺生検の病理組織所見（Figure 3a-c）では，細気管支周囲に強い胞隔炎と気腔内の器質化滲出物，さらに上皮の剥離や胞隔の浮腫性変化等が認められたが肉芽腫はみられなかった．

外科的肺生検後，発熱はみられず，労作時呼吸困難は軽減し，炎症所見も改善した．これらの経過や検査結果から過敏性肺臓炎が疑われた．加湿器の使用歴があることから加湿器肺の可能性を考え，最初に，新たに購入して寝室で使用していた加湿器を用いて誘発試験を行った．Sudaら[10]の方法に従い，病棟の個室で1時間加湿器を使用した．その結果，６時間後に38℃以上の発熱，咳嗽，呼吸困難の症状が出現し，PaO_2 84.6 mmHgから64.5 mmHg，呼吸機能検査でVC 1.80 Lから1.57 Lへと低下し，加湿器使用による誘発試験は陽性と判断した（Table 2）．後の詳細な問診で，外科的肺生検前に外泊した際には寝室でこの加湿器を使用したことが判明した．数年前より使用していた加湿器での誘発試験，加湿器を使用しない自宅への環境誘発試験（羽毛ふとんは使用）はいずれも陰性であった．他に過敏性肺臓炎の原因となる要因はみられなかったことから，数ヵ月前に購入した加湿器が原因の経過が亜急性の加湿器肺と診断した．その後加湿器を処分し，自宅でこれまで通り生活しているが，１年半の経過で病状の再発は認めていない．

加湿器の水の培養でグラム陰性桿菌である*Brevundimonas species*，*Sphingomonas paucimobilis*が検出されたが真菌は認めなかった．加湿器の水のβ-Dグルカンは64.5 pg/mL，エンドトキシンは72.5 pg/mLであった．コントロールとして，水道水４ヶ所で両者を測定したところ，β-Dグルカンの値はいずれも測定感度以下であったが，エンドトキシンの濃度はそれぞれ8.6 pg/mL，12.3 pg/mL，13.3 pg/mL，50.7 pg/mLであった．*Ouchterlony*法による沈降抗体のスクリーニング検査では*Candida albicans*のみ陽性で，他の５種の真菌（*Aspergillus fumigates extract*，*Alternaria kikuchiana extract*，*Penicillium luteum extract*，*Fusarium Extract*，*Cladosporium extract*）はいずれも陰性であった．また，*Trichosporon asahii*抗体も陰性，加湿器の水と患者血清との沈降抗体も陰性であった．加湿器の水に対する患者のリンパ球幼弱化試験は陽性（SI: 2414%）であった．

Table 1.　入院時検査所見

RBC	397×10^4 /μL
Hb	12.6 g/dL
WBC	9,500 /μL
Neu	78.6 %
Ly	16.3 %
Eos	0.6 %
Na	138 mEq/L
K	4.6 mEq/L
CL	102 mEq/L
BUN	11 mg/dL
Cr	0.54 mg/dL
AST	19 IU/L
ALT	9 IU/L
LDH	212 IU/L
CPK	53 IU/L
ALP	263 IU/L
TP	7.9 g/dL
ALB	4.4 g/dL

CRP	2.5 mg/dL
IgG	1,552 mg/dL
IgA	180 mg/dL
IgM	71 mg/dL
IgE（RIST）	46 IU/mL
C_3	147 mg/dL
C_4	36 mg/dL
CH_{50}	69.0 U/mL
A-NA	＜×40
A-DNA	＜2.0
RF	9 IU/mL
C1q	＜1.5 μg/mL
PR3-ANCA	＜10 EU
MPO-ANCA	＜10 EU
抗SS-A抗体	＜7.0
抗SS-B抗体	＜7.0
抗Scl-70抗体	＜7.0
抗Jo-1抗体	＜7.0
KL-6	611 U/mL
SP-D	373 ng/mL
β-Dグルカン	＜3.084 pg/mL

ABG（room air）	
pH	7.427
$PaCO_2$	32.9 Torr
PaO_2	69.0 Torr

Pulumonary function tests	
VC	1.68 L
%VC	70.9 %
FEV_1	1.45 L
FEV_1%	77.0 %
%DLco	65.2 %

Bronchoalveolar lavage（$rtB^5{}_a$）	
回収率	58.0 %
Total cell count	2.0×10^5 /mL
Alveolar macrophages	75.3 %
Lymphocytes	21.0 %
Neutrophils	1.6 %
Eosinophils	1.0
CD4/CD8	2.24

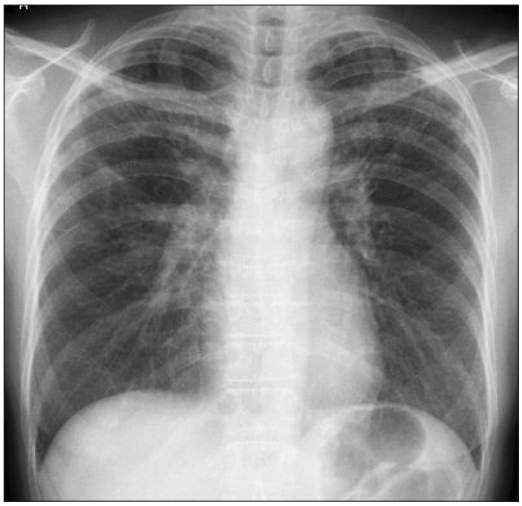

Figure 1.　入院時胸部X線所見：
両側上肺野に強くすりガラス状陰影，一部浸潤影が認められる．

Figure 2.　入院時胸部CT所見：
両側性にすりガラス状陰影，一部浸潤影が認められる．

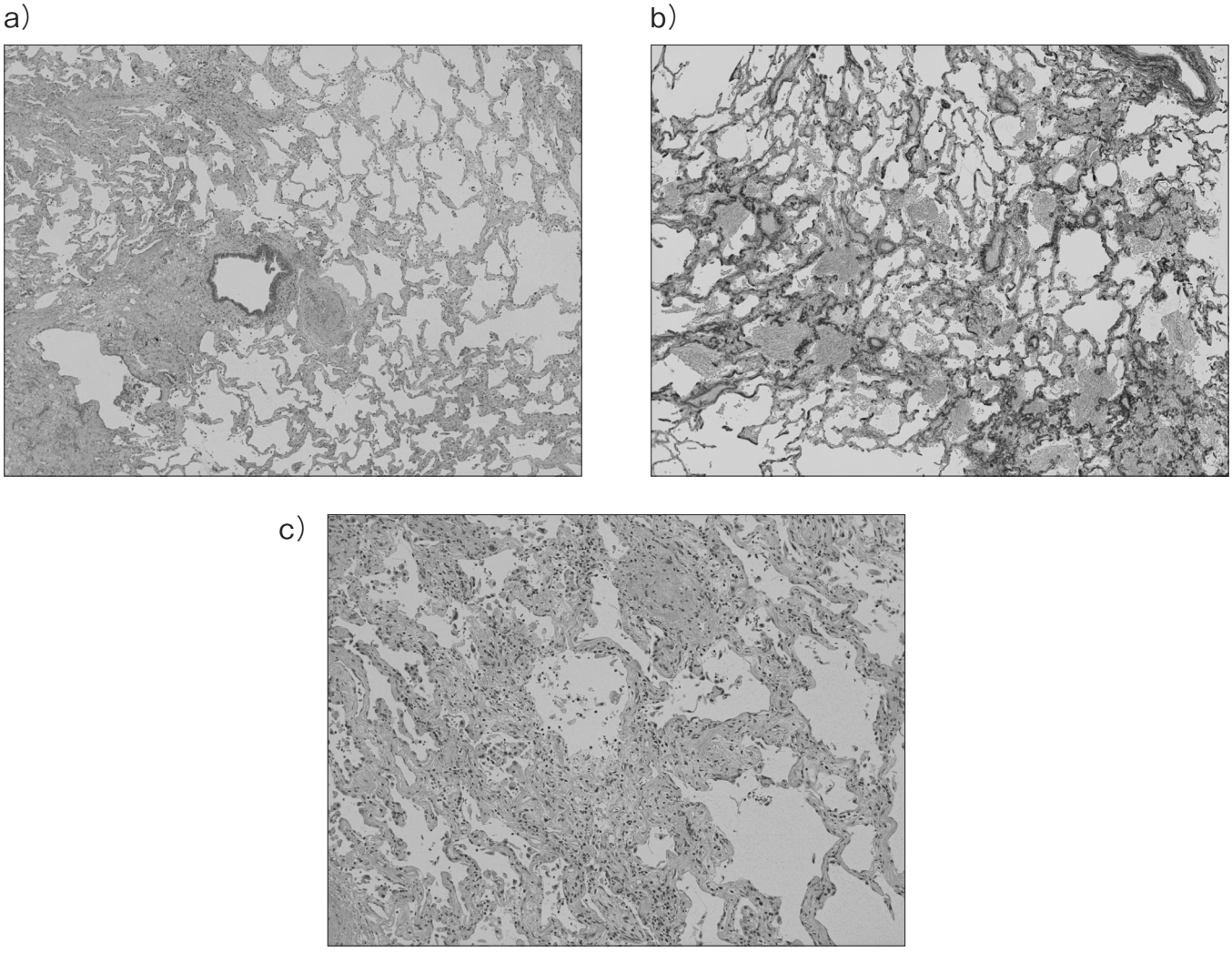

Figure 3.　外科的肺生検の病理所見
a）細気管支周囲の胞隔は炎症細胞浸潤と軽度の線維化で肥厚していた.
b）呼吸細気管支から肺胞道，細気管支周囲の肺胞領域の気腔内に器質化滲出物が認められる.
c）一部に胞隔の浮腫性変化と上皮の剥離等，急性肺障害の組織パターンが認められた.

Table 2.　寝室で使用していた加湿器を用いた誘発試験　（病棟の個室で施行）

	前	6h後	8h後	24h後
体温（℃）	36.8	38.8	39.6	36.5
咳嗽	−	+	+	+
呼吸困難	−	+	+	−
聴診所見（ラ音）	−	−	−	−
CRP（mg/dL）	0.1	0.1		8.0
WBC（/μL）	6,700	9,800		12,700
ABG（room air）				
PaO_2（Torr）	84.6	64.5		88.0
VC（L）	1.80	1.57		1.96
FEV_1（L）	1.57	1.10		1.61

考案

加湿器肺の原因は，好熱性微生物である*Thermophilic actinomycetes*[1]，*Klebsiella oxytoca*等のグラム陰性桿菌やエンドトキシン[2-8]，*Candida albicans*や*Cephalosporium acremonium*等の真菌等[9-11]が報告されている．本症例では加湿器の水に対する患者リンパ球の幼弱化試験，および*Candida albicans*に対する沈降抗体が陽性であった．さらに，加湿器の水のβ-Dグルカンも上昇していたことから真菌の関与が示唆されたが，加湿器の水の培養では真菌類は検出されなかった．一方で*Sphingomonas paucimobililis*，*Brevundimonas species*が検出された．これらはブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌であり，川の水や給水施設の水，汚染水等で生息する環境細菌[12, 13]である．まれに滅菌薬液や血液透析液の汚染溶液による菌血症や敗血症が報告[13, 14]されている．また，加湿器の水のエンドトキシン濃度は72.5 pg/mLであった．

エンドトキシンはグラム陰性菌の細胞壁の構成成分の一部[15]であり，吸入により悪寒や発熱等の全身症状を認めるとともに，気管支肺胞洗浄（BAL）中のリンパ球，好中球分画やTNFα，IL-1β等のTh1サイトカイン，IL-8等のケモカインを上昇させ，肺障害を惹起する[15, 16]．また，alternative pathwayを介した補体を活性化する作用[3]も報告されている．加湿器肺の病態にエンドトキシンの関与が推定された症例が報告[7, 8]されているが，自験例の加湿器の水のエンドトキシン濃度はこれらと比較するとかなり低値で，上水道に含まれるエンドトキシンとほぼ同じかやや高い程度であった．今回検出されたグラム陰性菌は，リンパ球幼弱化試験の結果を考慮すると原因抗原の一つである可能性が推定されるが，これらを抗原とした吸入誘発試験や沈降抗体の検討は行えていないため確定はできなかった．

過敏性肺臓炎の典型的な病理組織所見は，細気管支周囲に強い胞隔炎，気腔内の器質化，境界が不明瞭な小型の非乾酪性類上皮細胞肉芽腫[17]である．本症例では胞隔炎とともに気腔内の器質化が気道中心性にみられたが肉芽腫が認められなかった．一部上皮の剥離や胞隔の浮腫性変化等が認められ，経気道的な因子による肺障害に矛盾しない組織所見[18]であった．エンドトキシンが関与する加湿器肺の機序としては，Ⅲ型，Ⅳ型アレルギーによるhypersensitivity reacton[19]以外にエンドトキシンによるtoxic reactionも推定[5, 7, 15, 16]され，実際には両者が複雑に関与していると考えられる．本症例で得られた組織所見は，加湿器の水の中にエンドトキシンを含む肺障害性物質等が直接，あるいは間接的に急性肺障害の病態をきたしたことを反映している可能性も考えられた．

加湿器はその加湿方法によって①超音波式，②気化式，③加熱式や，それらの組み合わせで④ハイブリッド式がある．このうち，雑菌の増殖や飛散に対して特に注意を払わなければならないのは，超音波式，ならびに気化式である．今回原因となった加湿器は超音波式と加熱式のハイブリッド型である．取扱説明書には水道水を使用し，水タンクは毎日清掃した上で水を入れ替えるように記載されていたが遵守せず，浄水器を通した残留塩素が少ない水を継ぎ足して使用していた．そのため，グラム陰性桿菌が発生しやすい環境であった．加湿器の使用に際しては，使用上の注意事項を遵守することが大切であり，より一層の注意喚起が必要である．

引用文献

1）Banaszak EF, Thiede WH, Fink JN: Hypersensitivity pneumonitis due to contamination of an air conditioner. N Engl J Med 1970; 283: 271-276.

2）Kane GC, Marx JJ, Prince DS: Hypersensitivity pneumonitis secondary to *Klebsiella oxytoca*. A new cause of humidifier lung. Chest 1993; 104: 627-629.

3）Rylander R, Haglind P, Lundholm M, et al; Humidifier fever and endotoxin exposure. Clin Allergy 1978; 8: 511-516.

4）Rylander R, Haglind P: Airborne endotoxins and humidifier disease. Clin Allergy 1984; 14: 109-112.

5）Muittari A, Kuusisto P, Sovijarvi A: An epidemic of bath water fever - endotoxin alveolitis? Eur J Respir Dis 1982; 63: suppl. 123, 108-116.

6）Flaherty DK, Deck FH, Cooper J, et al: Bacterial endotoxin isolated from a water spray air humidification system as a putative agent of occupation -related lung disease. Infect Immun 1984; 43: 206-212.

7）Ohnishi H, Yokoyama A, Hamada H, et al: Humidifier lung: Possible contribution of endotoxin-induced lung injury. Intern Med 2002; 41: 1179-1182.

8）仲谷善彰，塩田智美，坂本匡一，他：多数の抗原とエンドトキシンの関与が疑われた加湿器肺の１例．日胸疾会誌 1997; 35: 1232-1237.

9）Patterson R, Fink JN, Miles WB, et al: Hypersensitivity lung disease presumptively due to Cephalosporium in homes contaminated by sewage flooding or by humidifier water. J Allergy Clin Immunol 1981; 68: 128-132.

10）Suda T, Sato A, Ida M, et al: Hypersensitivity pneumonitis associated with home ultrasonic humidifiers. Chest 1995; 107: 711-717.
11）Patterson R, Mazur N, Roberts M, et al: Hypersensitivity pneumonitis due to humidifier disease: Seek and ye shall find. Chest 1998; 114: 931-933.
12）Ryan MP, Adley CC. *Sphingomonas paucimobilis*: a persistent gram-negative nosocomial infectious organism. J Hosp Infect 2010; 75: 153-157.
13）Gilligan PH, Whittier S: *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Ralstonia*, *Brevundimonas*, *Comamonas*, and *Acidovorax*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, et al. Manual of clinical microbiology. 7th ed. American Society for Microbiology, Washington, 1999; 526-538.
14）Chi CY, Fung CH, Wong WW, et al: *Brevundimonas Bacteremia*: Two case reports and literature review. Scand J Infect Dis 2004; 36: 59-61.
15）Thorn J: The inflammatory response in humans after inhalation of bacterial endotoxin: a review. Inflamm Res 2001; 50: 254-261.
16）Michel O: Systemic and local airways inflammatory response to endotoxin. Toxicology 2000; 152: 25-30.
17）Coleman A, Colby TV: Histologic diagnosis of extrinsic allergic alveolitis. Am J Surg Pathol 1988; 12: 514-518.
18）Katzenstein ALA: Acute lung injury patterns: diffuse alveolar damage and bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia. In: Katzenstein ALA ed. Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease. Saunders, Philadelphia, 2006; 17-49.
19）Suga M, Yamasaki H, Nakagawa K, et al: Mechanisms accounting for granulomatous response in hypersensitivity pneumonitis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1997; 14: 131-138.